

# Towards (primary) prevention of childhood asthma in primary care : the PREVASC study

Citation for published version (APA):

Schonberger, H. J. A. M. (2003). *Towards (primary) prevention of childhood asthma in primary care : the PREVASC study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20040319hs>

## Document status and date:

Published: 01/01/2003

## DOI:

[10.26481/dis.20040319hs](https://doi.org/10.26481/dis.20040319hs)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Chapter 9

### Summary

*"I didn't know that. Can you provide me with the evidence for what you just said?"*

*From: Evidence based medicine in de praktijk (Practicing evidence based medicine),  
Press: Boom Amsterdam, 2001, page 16, quotation David Sackett)*

This thesis is a study of primary and secondary prevention of asthma in children.

To investigate primary prevention, we designed the PREVASC (Prevention of Asthma in Children) study, a randomised intervention study of a birth cohort of 476 infants at high-risk of asthma, recruited from 1997 through 2000 and followed during 2 years.

The study on secondary prevention states the results of a historical birth cohort study of 1586 children, followed for at least 12 years. For this study, we used data of the Continuous Morbidity Registration (CMR) of the Department of General Practice of the University of Nijmegen.

**Chapter 1** describes the background of this thesis. The definitions of primary and secondary prevention are discussed and in addition the importance of primary and secondary prevention of asthma in childhood.

We described three possible underlying mechanisms, which may explain the increasing prevalence of asthma and allergy: the hygiene, the dietary, and the "increased exposure" hypothesis. The intervention of the PREVASC study is based on the last hypothesis and aims at preventing asthma by advising measures on a (combined) reduction of the exposure of the baby to four environmental exposures: house dust mite allergens, cat and dog allergens, food allergens and, parental prenatal and postnatal smoking. The measures have been advised by especially trained nurses during three home visits. The intervention is hereafter referred to as the PREVASC program.

In this chapter, the research questions on primary and secondary prevention studied in the thesis were formulated and an outline of the studies to answer these questions were given.

The research questions on primary prevention of asthma addressed the room for improvement in and the compliance with the measures advised, the effectiveness in reducing exposure, the clinical effectiveness of the PREVASC program and the timing of the prevention:

- Which measures in the PREVASC program have asthmatic families already taken? (Chapter 3)
- What is the parental compliance with the PREVASC program? (Chapter 4)

- Are the recommended preventive measures regarding house dust mite and pet allergens effective in reducing environmental exposure to these allergens? (Chapter 4)
- Is the PREVASC program effective in prevention of asthma in primary care? (Chapter 5)
- What is the relationship between the prenatal environmental exposure and IgE at birth? (Chapter 6)

The research questions on secondary prevention of asthma were

- What in early wheezing children is the risk of asthma? (Chapter 7)
- What in early wheezing children is the additional diagnostic value of familial occurrence of atopic diseases for asthma? (Chapter 7)
- What in early wheezing children is the additional diagnostic value of non-wheezing respiratory and atopic morbidity for asthma? (Chapter 7)

**Chapter 2** can be considered as the basic study on whose data the PREVASC study was designed and the prevention program was composed. The conditions on which a feasible primary prevention of asthma by means of reduction of environmental exposures are discussed. The following measures were included:

1. Reduction of mite allergens from birth through at least the first two years of life by having a smooth floor covering in living room, bedroom and nursery; thorough cleaning floors; washing bed-clothes at 60 degrees Celsius; use of house dust mite impermeable covers for the parental and crib mattresses, quilts, pillows and infants' sleeping bags; provision of new crib mattresses; and, ventilating continuously and daily airing for one hour.
2. Reduction of allergens of pets from birth through at least the first two years of life by not keeping pets and, in case of pet owning by re-housing them and when this was objected to by regular washing them and keeping them outside the house from at least 3 months before infant's birth.
3. Reduction of food allergens for at least the first six months of life by exclusive breast-feeding of the infant and, when not possible or when breast-feeding was insufficiently by using hypoallergenic formula instead of regular formula, and by postponing the intake of the first solid food until the child is six months old.

#### 4. The avoidance of prenatal and postnatal passive smoking.

The design of PREVASC was outlined and the methodological characteristics were described. These were:

- recruitment of pregnant mothers was done by the general practitioner or midwife;
- unborns were eligible when they had at least a mother or father or sibling with asthma (high risk was determined by the general practitioner);
- participating unborns were allocated to the intervention and control group by pre-randomisation in sub-regional clusters;
- parents in the intervention group were instructed during three home visits on measures included in the PREVASC intervention program by specially trained nurses;
- the control group received the usual care and remained unaware of the intervention;
- clinical outcomes were asthma-like symptoms, recorded by the general practitioner and parents and, total and specific IgE at age two;
- the degree of compliance with the various measures applied by the parents, was established by questionnaires;
- for anti house dust mite and pet allergen measures, the compliance in the intervention group and the spontaneous compliance in the control group was checked by repeated measurements of these allergen levels in dust samples of the living room and mattress.

**Chapter 3** deals with the research question as to what extent measures in the PREVASC program had already been taken by asthmatic families.

*The research carried out enabled us to gain insight into the existing room for improvement in the advised preventive PREVASC measures. This was important to assess the effectiveness and efficiency of the PREVASC program.*

In a descriptive follow-up study of 211 asthmatic expectant families, recruited in primary care, the frequencies of applied preventive measures were analysed. Determinants of

preventive behaviour were equally analysed. 36% of the families had smooth floor covering and 27% cleaned the house daily. Parental and infants' anti house dust mite encasings were used in only 13% and 9%, respectively. 66% had no no pets. High-risk infants were not exclusively breast-fed during the first 6 months of life in 88 % and in 87% they received cow's milk based regular formula. In only 28% the intake of first solid foods was postponed. Mothers did not smoke prenatally in 89%, and postnatally in 85%, and the partner did not in 76%. Generally, measures were not applied as a result of specific professional advice, but probably on parents' own initiative.

The conclusion was that there was much room for improvement in allergen avoidance behaviour of asthmatic families. Most room for improvement existed in reduction of house dust mite allergens by use of anti house dust mite encasings (for parents and infants), daily cleaning and by providing a smooth floor covering, and in the reduction of exposure to food allergens by breast-feeding for 6 months and/or feeding the infant with hypoallergenic formula and by postponing the intake of the first solids until the sixth month after birth.

A modest room for improvement existed in the reduction of exposure to pet allergens by getting rid of pets or keeping them outside the house as well as in the reduction of non-parental passive smoking.

The least room for improvement was present in reduction of passive smoking by parents.

**Chapter 4** answers the research question on parental compliance with the PREVASC intervention program. In addition, the effectiveness of the recommended preventive measures in reducing environmental exposure was assessed. Insight into these issues are important as a low compliance with the advised preventive measures and/or a low effectiveness in reducing exposure by the preventive measures will also diminish the (supposed) effect of the preventive measures on clinical symptoms. We assessed compliance with and effectiveness (in reducing exposures) of the PREVASC program in a birth cohort study in which 222 asthmatic families were prenatally randomised to an intervention group and 221 asthmatic families to a control group. Families in the intervention group were instructed on the measures in the PREVASC program during three home visits by specialised nurses. The control group received the usual care.

The instruction was successful as the intervention group differed significantly ( $P < 0.01$ ) from the control group in: use of anti-mite encasings (parental: 88% *versus* 14%; baby: 98% *versus* 10%); keeping pets outside (51% *versus* 19%); combined breast-feeding and hypo-allergenic formula feeding (55% *versus* 22%), postponement of the first solids intake until the infants were six month old (71% *versus* 28%); maternal postnatal smoking (52% *versus* 28%).

Little or no compliance was found with other sanitary measures (cleaning habits, applying smooth floor covering, ventilation/airing), with pet removal, with exclusive breast-feeding and, with abstaining from prenatal smoking and partner smoking.

In spite of the already pre-existing low allergen levels, in crib and parental mattress dust the anti-mite measures led to a strong reduction of exposure to mite, cat and dog allergens and in living room dust to mite and dog allergens, but not to cat allergens.

**Chapter 5** forms the main study of this thesis and reported the results of the PREVASC randomized intervention trial on clinical symptoms. Data on asthma-like symptoms and atopic morbidity were compared between the intervention group (222 infants) and the control (221 infants). In a subanalysis, all comparisons between the intervention group and the control group were analysed, separately, for boys and girls.

Current asthma-like symptoms, at the end of second year of life occurred less frequently in children in the intervention group than in the control group: wheezing (odds ratio (OR) 0.73; 95% CI, 0.56-0.96), shortness of breath (OR 0.76; 95% CI, 0.61-0.96) and night-time cough (OR 0.72; 95% CI, 0.55-0.95). However, in subanalyses only the females showed significantly fewer symptoms, suggesting that the effect of the intervention was modified by gender.

Looking at the whole period of the first two years of life, we found asthma-like symptoms to be equally distributed between the intervention group and control group. However, we found again that among females asthma-like symptoms occurred significantly less in the intervention group, whereas this was not the case within the male group.

Asthma (diagnosed by the general practitioner) was diminished, but not significantly, in the intervention group. We found here also indications for gender influences as the decrease became significant in the female intervention group but not in the male intervention group. No significant differences in total and specific IgE were found between the groups.

In whole group analysis (so, the intervention and the control group together) the risk of asthmatic symptoms by exposure to mite, cat and dog, and food allergens and passive smoking was determined. It revealed that being (partially) breast-fed, not being exposed to maternal smoking and not being exposed to high mite levels, significantly decreased the risk of asthmatic symptoms independently of each other. The odds ratios (95% confidence interval) were 0.42 (0.18-0.97), 0.38 (0.14-1.0), 0.30 (0.12-0.71), respectively.

We concluded that the PREVASC program, aiming at reduction of mite, pet and food allergens and passive smoking successfully, diminished asthma-like symptoms in high-risk children at age two. We found indications that the effect of the intervention was modified by gender, as the intervention effects were mainly confined to and more pronounced in female infants.

The moderate positive effects we found cannot be used in clinical practice at this moment. Whether the intervention is indeed successful in preventing asthma and what may be the significance of the gender-specific effects can only be established when the children are six years of age, i.e. the age at which the presence or absence of asthma can be objectified.

The study presented in **chapter 6** provides a contribution to the ongoing discussion on the most optimal timing of the intervention. Should a low environmental allergen exposure already be pursued during pregnancy, when the immune system is capable of reacting on antigens reaching the foetal environment, or start immediately after birth?

A study was designed and set up to examine the relationship between prenatal exposure to mite, cat and dog allergens and total IgE at birth in newborns at high risk of asthma. In the homes of 221 newborns with at least one first-degree relative with asthma, concentrations (ng/g dust) of allergens of house dust mite, cat and dog were measured at the 4<sup>th</sup> –6<sup>th</sup> month of pregnancy in dust samples from the maternal mattresses and the living rooms.



At day 3-5 after birth, total IgE was measured in capillary heel blood. Prenatal passive smoking, maternal and paternal mite allergy, gender, age of the mother, duration of pregnancy, and (breast-) feeding practice in the first week of life were taken into account. It was reported that 24% of the high-risk newborns had an elevated total serum IgE, using a cut-off value of 0.5 IU/ml. The amount of house dust mite allergens, but not of cat or dog allergens from living room dust and from maternal mattress dust was significantly higher in newborns with elevated IgE compared with newborns with non-elevated IgE. The relation between the risk of elevated IgE and increasing house dust mite exposure revealed a clear dose-response curve.

We concluded that in high-risk newborns, prenatal exposure to house dust mite allergens, but not to cat and dog allergens in dust of the living room and of the maternal mattress was related to total serum IgE at birth. Studies should be setup comparing the clinical effect of house dust mite reducing measures started in early pregnancy with the clinical effect of these measures started from birth.

In **chapter 7**, we presented the studies on secondary prevention. Early and correctly diagnosing asthma in wheezing children is essential for early treatment and prevention of under- or over-treatment. It was studied whether combining frequency and age of onset of wheezing illness with respiratory and atopic morbidity at age 0-6 and socio-demographic parameters might be helpful for the general practitioner to correctly diagnose asthma as early as possible.

We performed a birth cohort study, using data from the Continuous Morbidity Registration (CMR) of the Department of General Practice of the Radboud University Nijmegen. Of the 2475 children, 1586 (64%) children could be followed at least 12 years from birth with a mean follow-up of 20 years (SD 4.8). The outcome was adolescent asthma.

Adolescent asthma occurred in 6.4%. In the first three years of life non-recurrent wheezing occurred in 16% and recurrent wheezing in 12%. From age four to six years non-recurrent occurred in 5% and recurrent in 2%. Non-recurrent and recurrent wheezing in the first three years of life and recurrent wheezing at age 4-6 increased the risk with odds ratios (95% confidence interval) of 3.3 (1.9-5.6), 4.7 (2.8-8.2) and 15.4 (7.1-33.7), respectively. The risk additionally increased by a family history for asthma, 2.0 (1.1-3.6), by atopic dermatitis

1.7 (1.1-2.7) and sinusitis 2.9 (1.3-6.4), independently of each other. Those who were second or later born and those who were born in families with low social-economic status had less risk on adolescent asthma: 0.38 (0.19-0.74) and (0.61 (0.39-0.94), respectively. There were indications for under- and over-diagnosis of asthma at age 0-6 years.

In children with recurrent wheezing in the first three years of life a probability of adolescent asthma of nearly 50% (20-78) could be achieved when in that period atopic dermatitis and sinusitis was diagnosed and also a positive family history was present.

We concluded that easily available data on family history and personal atopic and respiratory morbidity could facilitate the early diagnosis of asthma in children with wheezing illness. A quantified decision procedure could be developed if the data presented here are confirmed, independently, in other sufficiently large primary care populations.

**Chapter 8** constitutes the general discussion. It summarizes and integrates the main findings of the 4 PREVASC studies presented in the chapters 3-6 and gives recommendations for further research on primary and secondary prevention.

We found support that favours the combined intervention strategy as carried out in the PREVASC study. Receiving no breast milk, high exposure to allergens of house dust mite, and exposure to maternal smoking increased the risk on asthma, independently of each other. For exposure to pet allergens, the relation was less clear. However, our study demonstrated synergistic effects of pet allergens and other exposures on respiratory symptoms.

In this chapter, we discussed also some methodological issues of the PREVASC study concerning the choice for the multi-facet approach, the randomisation procedure, the prevention of contamination, the occurrence of bias, the external validity, the high-risk identification and the measurement of the exposures.

As the PREVASC program could not be executed blindly, we used a clustered randomised consent design. The advantage of the design is that the control group is not informed about the preventive measures recommended to the intervention group. This prevents unwanted spontaneous changes in preventive life style in the control group. In general, we found in the

control group no indication that contamination had occurred, although the amount of cat allergens was also diminished in this group.

The importance of the PREVASC program is that it is the first study that reports on the effects of a multi-facet primary prevention program in a setting that approximates real life circumstances. The advantage is that any future implementation of the PREVASC intervention in primary care can be directed towards the same primary care population and that the recruitment and the identification of the high-risk unborn can be carried out relatively easy and economically by the general practitioner as in the PREVASC study.

### Samenvatting (voor de geïnteresseerde leek)

*"I didn't know that. Can you provide me with the evidence for what you just said?"*

*Uit: Evidence based medicine in de praktijk, uitg. Boom Amsterdam, blz 16 ,  
citaat David Sacket*

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van onderzoek op het gebied van primaire en secundaire preventie van astma bij kinderen.

Voor de studies op het gebied van *primaire* preventie werd de PREVASKstudie (Preventie van Astma in Kinderen) opgezet. De PREVASKstudie is een gerandomiseerde interventiestudie waarbij 476, voor astma familiair belaste kinderen zijn gevolgd vanaf de geboorte. In de studie wordt nagegaan of het geven van preventieve adviezen de ontwikkeling van astma kunnen voorkómen. De kinderen werden gerecruteerd van 1997 tot 2000 in de provincies Limburg, Gelderland en Noord-Brabant. In het proefschrift zijn de effecten ervan in de eerste 2 levensjaren gerapporteerd.

De studies op het gebied van secundaire preventie maakten gebruik van huisartsgegevens van 1586 kinderen die vanaf hun geboorte minimaal 12 jaar zijn gevolgd (historisch cohort). De gegevens zijn opgeslagen door de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) van de vakgroep huisartsgeneeskunde van de Radboud Universiteit Nijmegen.

In Hoofdstuk 1 is de aanleiding voor het onderzoek beschreven. De begrippen primaire en secundaire preventie worden toegelicht. Primaire preventie betekent het voorkómen van nieuwe ziektegevallen door de oorzaak van de ziekte weg te nemen. Bij secundaire preventie gaat het om het zo vroeg mogelijk opsporen en behandelen van de eerste verschijnselen van de ziekte. Het belang van deze twee soorten van preventie voor astma bij kinderen wordt besproken.

Astma en allergie komen in de de westerse wereld steeds vaker voor. Drie mechanismen zijn beschreven, die daarvoor een mogelijke verklaring vormen. Dat zijn de hygiëne hypothese, de diëet hypothese en de hypothese die uitgaat van "toegenomen blootstelling aan allergische en niet allergische prikkels". De PREVASK studie is gebaseerd op de laatste hypothese. Zij onderzoekt of de ontwikkeling van astma kan worden voorkómen indien we de blootstelling aan allergische en niet allergische prikkels verminderen. Het gaat dan om het verminderen van prikkels waarvan is bewezen dat ze samenhangen met astma. Dat zijn allergische prikkels door blootstelling aan huisstofmijt-, huisdier- en voedselallergenen en, niet allergische prikkels door blootstelling aan tabaksrook vóór en na de geboorte (passief roken van de baby). In de PREVASK studie worden de ouders voorgelicht op welke wijze ze het beste deze 4 prikkels kunnen verminderen. De voorlichting is gegeven door

gespecialiseerde verpleegkundigen en wordt in het hiernavolgende aangeduid als "PREVASK programma".

In het hoofdstuk zijn vervolgens de onderzoeksvraagstellingen m.b.t. primaire en secundaire preventie besproken. Met betrekking tot primaire preventie van astma bestuderen we vijf aspecten van de preventie: (1) de aanwezige ruimte voor verbetering voor de preventieve adviezen van het PREVASK programma (welke PREVASK maatregelen hebben ouders, met zelf astma of met een kind met astma, al genomen?); (2) de compliantie met de gegeven instructies (zullen ouders doen wat we ze vragen te doen?); (3) de effectiviteit van de maatregelen om de blootstelling aan allergenen te verminderen (wordt de blootstelling inderdaad verminderd?); (4) het effect van het PREVASK programma op de astmatische symptomen en allergie (hebben de kinderen waarbij de maatregelen zijn toegepast minder klachten van astma en allergie dan kinderen in de controlegroep?); en (5) de timing van de preventie (wat is het beste moment om preventie te starten: vóór of na de geboorte?)

De onderzoeksvragen luiden als volgt:

- Welke maatregelen, geadviseerd in het PREVASK programma hebben gezinnen waarin astma vóórkomt al genomen (Hoofdstuk 3)?
- Wat is de compliantie van ouders met het PREVASK programma (Hoofdstuk 4)?
- Zijn de aanbevolen preventieve maatregelen tegen de expositie aan allergenen van de huisstofmijt en huisdieren effectief in het terugdringen van deze exposities (Hoofdstuk 4)?
- Is het PREVASK programma effectief in het voorkomen van astma, astmatische klachten en allergie (Hoofdstuk 5)?
- Wordt het serum totaal IgE bij de geboorte beïnvloed door blootstelling aan huisstofmijt- en huisdierallergenen vóór de geboorte (Hoofdstuk 6)?

De onderzoeksvragen ten aanzien van secundaire preventie van astma zijn:

- Wat is bij kinderen met symptomen van piepen, zagen en volzitten in de eerste zes levensjaren (verder te noemen "wheezen") het risico op astma na het 12<sup>e</sup> jaar (hoofdstuk 7)?

- Wat is bij wheezende kinderen de aanvullende diagnostische waarde van het familiale vórkomen van allergische ziekten voor het aanwezig zijn van astma na het 12<sup>e</sup> jaar (hoofdstuk 7)?
- Wat is bij wheezende kinderen de aanvullende diagnostische waarde van vórkommende luchtwegaandoeningen zonder wheezen en bijkomende allergische aandoeningen voor het aanwezig zijn van astma na het 12<sup>e</sup> jaar (hoofdstuk 7)?

In hoofdstuk 2 zijn de literatuurgegevens gepresenteerd, op basis waarvan het PREVASK programma is samengesteld en de studie opzet is gebaseerd. Voordat besloten kan worden primaire preventie van een ziekte algemeen toe te passen, moeten we nagaan in hoeverre de preventie activiteiten voldoen aan een aantal voorwaarden. De belangrijkste is de voorwaarde dat de te nemen preventieve maatregelen effectief en doelmatig moeten zijn. Dat wil zeggen dat de preventie niet alleen werkzaam moet zijn in een onderzoeksetting waarbij de meest optimale omstandigheden zijn gecreëerd (=efficacy), maar ook werkzaam is wanneer de preventie uitgevoerd wordt in alledaagse omstandigheden (=effectiviteit). Daarbij is van belang dat de preventie uitvoerbaar én acceptabel is voor ouders, kinderen en hulpverleners en, of de baten van de preventie opwegen tegen de kosten. Het gaat, kortom, om de vraag of de uit te voeren primaire preventie kosteneffectief is. Met betrekking tot primaire preventie van astma zijn tot nu toe alleen enkele efficacy studies gedaan, die een wisselend resultaat lieten zien. De PREVASK studie en haar vervolgstudies willen inzicht geven in de kosteneffectiviteit van primaire preventie van astma.

Op grond van de literatuur is allereerst nagegaan welke maatregelen voldoende efficacy hebben om te worden opgenomen in het PREVASK programma. Dat zijn de volgende:

1. Het vermijden van blootstelling aan huisstofmijtallergenen vanaf het moment dat de baby is geboren door zorg dragen voor: een gladde vloerbedekking in woonkamer en slaapkamer van ouder en kind; het grondig schoonmaken van de vloeren; het wassen van het beddegoed op 60 graden Celsius; het gebruik van huisstofmijtontdoorlaatbare hoezen voor de ouder- en babymatras, en voor het dekbed, kussen en babyslaapzak; de aanschaf en het gebruik van een nieuw

babymatras; woon- en slaapkamers continue te ventileren en dagelijks te luchten gedurende minimaal één uur bij een juiste kamertemperatuur.

2. Het vermijden van blootstelling aan allergenen van kat en hond vanaf het moment dat de baby is geboren door het niet aanschaffen van de huisdieren of, als deze aanwezig zijn, ze weg te doen. Indien dit niet haalbaar is, de huisdieren regelmatig te wassen en hen buitenshuis te houden.
3. Het vermijden van blootstelling aan voedselallergenen gedurende de eerste 6 maanden van het leven door uitsluitend borstvoeding te geven. Wanneer dat niet mogelijk is of wanneer de borstvoeding te kort schiet, een hypoallergene flesvoeding te geven in plaats van de normale flesvoeding. Daarbij wordt geadviseerd het eerste hapje uit te stellen tot de baby 6 maanden oud is.
4. Het vermijden van blootstelling van de baby aan tabaksrook (=passief roken) vóór en na de geboorte. De efficacy van het vermijden van passief roken is weliswaar niet bewezen, maar de maatregel is opgenomen vanwege het wél bewezen nadelig effect op de longfunctie van het kind.

Zie ook appendix 1 voor aanvullende informatie.

Vervolgens is de opzet van de uit te voeren PREVASK studie geschetst en zijn de methodologische karakteristieken beschreven. Deze zijn de volgende:

- Zwangere moeders werden geïnformeerd over het onderzoek en gerecruteerd door de huisarts of vroedvrouw vóór de 7<sup>e</sup> maand van de zwangerschap.
- Alleen ongeborenen met een hoog risico op astma werden geïncludeerd;
- Van hoog risico op astma was sprake indien de huisarts vaststelde dat moeder, vader of broertje of zusje van de ongeborene astma had.
- Om een effect te kunnen aantonen waren op zijn minst 400 baby's nodig, waarvan de helft de PREVASK adviezen krijgt en de andere helft de normale, bestaande zorg krijgt.
- Een probleem bij de opzet van de PREVASK studie is dat sommige van de preventieve maatregelen niet "blind" kunnen worden voorgeschreven (b.v wel of geen borstvoeding geven, wel of niet roken en wel of niet houden van huisdieren). Los daarvan is het om ethische redenen niet toegestaan een deel van de ouders te vragen af te zien van gezondheidsbevorderend gedrag zoals het geven van



borstvoeding of hen te vragen te gaan roken. Om dit probleem te ondervangen werd het recruteringsgebied opgedeeld in ca. 246 subregio's (clusters). Zij werden vervolgens, door het lot bepaald, verdeeld in interventie- en controleclusters (cluster pre-randomisatie). De patienten, gerecruteerd binnen één cluster, kregen dus dezelfde behandeling. Bij pre-randomisatie ontvangen de patiënten in de controleclusters geen informatie over het bestaan van interventieclusters (zie appendix 4a en 4b). Door cluster-randomisatie wordt de kans dat deelnemers van de interventiegroep en de controlegroep elkaar ontmoeten klein. Dit zou immers kunnen leiden tot uitwisseling van informatie en ongewenste spontane verandering van preventief gedrag bij gezinnen in de controlegroep (spontane compliantie) in de hand werken.

- Ouders in de interventiegroep werden op een gestandaardiseerde wijze geïnstrueerd over de te nemen maatregelen van het PREVASK programma door speciaal daarvoor opgeleide verpleegkundige gedurende drie huisbezoeken (zie voor gedetailleerde informatie appendix 2)
- De controlegroep ontving de zorg van de huisarts en verloskundige, zoals te doen gebruikelijk.
- De kinderen werden 2 jaar gevolgd. Het effect van het PREVASK programma werd gemeten door de frequentie van opgetreden "astmatische" symptomen die op tweejarige leeftijd kunnen wijzen op astma in de controle- en interventiegroep te vergelijken. Het optreden van de "astmatische" klachten werd bijgehouden door door ouders in dagboekjes en vragenlijsten en door de huisarts, wanneer deze het kind zag als het ziek was. Daarnaast maten we de hoeveelheid antistoffen tegen de allergenen van de huisstofmijt, kat en hond in het bloed (het totaal en specifiek serum IgE) bij de geboorte, en na 1 en 2 jaar.
- De mate van compliantie van de ouders in de interventiegroep met de gegeven instructies en ook eventueel opgetreden veranderingen in preventief gedrag, spontaan of door contaminatie, van de controlegroep werden gemeten aan de hand van vragenlijsten;
- De compliantie met de adviezen ten aanzien van het vermijden van huisstofmijt- en huisdierallergenen in de interventiegroep en spontane compliantie in de controlegroep werden tevens vastgesteld door herhaald meten van de hoeveelheid

van deze allergenen in het stof van de woonkamer en op het matras van ouder en kind.

**Hoofdstuk 3** bespreekt de onderzoeksvraag in hoeverre maatregelen geadviseerd in het PREVASK programma al waren toegepast in gezinnen met astma. In een beschrijvende follow-up studie van 211 astmatische gezinnen, die een baby verwachtten, is nagegaan hoe vaak zij al de gewenste PREVASK maatregelen hadden toegepast. We analyseerden tevens factoren die het preventief gedrag positief of negatief beïnvloedden. Het bleek dat 36% van de gezinnen al een gladde vloerbedekking had en 27% maakte de vloeren dagelijks schoon. Anti-mijt matrashoezen voor het ouderlijk matras werden gebruikt in 13%, voor de matras van de baby in 9%. Huisdieren waren afwezig in 66%. In de eerste 6 maanden na de geboorte kreeg slechts 12% uitsluitend moedermelk en ontving 87% van de babies flesvoeding op basis van koemelk. Het eerste hapje werd slechts in 28% van de gevallen uitgesteld tot na de zesde maand. 89% van de moeders rookte niet prenataal en 85% niet postnataal. Hun partner rookte niet in 76%. De meeste maatregelen bleken niet te zijn genomen op grond van professioneel advies, maar op initiatief van de ouders zelf.

De conclusie was dat er nog voldoende ruimte voor verbetering is voor het verminderen van allergische prikkels in astmatische families. De meeste ruimte voor verbetering is aanwezig voor het terugdringen van blootstelling aan mijtallergenen door het gebruik van anti-mijt hoezen, voor het dagelijks schoonmaken van de vloeren, voor het zorg dragen voor een gladde vloerbedekking, en voor het terugdringen van blootstelling aan voedselallergenen door het uitsluitend geven van moedermelk en/of het geven van hypoallergene flesvoeding alsmede door het uitstellen van het eerste hapje tot na de zesde maand.

Een matige ruimte voor verbetering is aanwezig voor het terugdringen van blootstelling aan huisdierallergenen door het niet houden van huisdieren. Dat geldt eveneens voor blootstelling aan tabaksrook door anderen dan de ouders.

De minste ruimte voor verbetering was aanwezig voor het terugdringen van het prenataal en postnataal passief meeroken van de baby veroorzaakt door de ouders.

**Hoofdstuk 4** beschrijft in hoeverre ouders compliant waren met de gegeven PREVASK adviezen. Tevens werd nagegaan in hoeverre de aanbevolen maatregelen effectief waren in het verminderen van de blootstelling aan allergenen. Deze gegevens zijn van belang omdat

beiden mede het effect van de gegeven adviezen bepalen. Wij analyseerden de compliantie met en het effect op de blootstelling van het PREVASK programma in een geboortecohortstudie bij 443 gezinnen, die een baby verwachtten. De baby's waren familiair belast voor astma door het voorkomen van astma in het gezin. 222 gezinnen werden geplaatst in de interventiegroep en 221 in een controlegroep volgens het principe van pre-randomisatie.

Gezinnen in de interventiegroep werden door gespecialiseerde verpleegkundigen gedurende drie huisbezoeken (twee prenataal en één direct na de geboorte) geadviseerd over het PREVASK programma. De controlegroep werd niet geïnstrueerd en ontving de gebruikelijke eerstelijnszorg.

Het PREVASK programma was gedeeltelijk succesvol in de vermindering van de exposities. De interventiegroep verschilde significant ( $P < 0.01$ ) van de controlegroep in: het gebruik van anti-mijt matrashoezen voor het ouderlijk bed (88% versus 14%) en voor het bed van de baby (98% versus 10%); het houden van huisdieren buitenshuis (51% versus 19%); het geven van borstvoeding al of niet gecombineerd met hypoallergene flesvoeding (55% versus 22%), uitstel van het eerste hapje tot na de 6<sup>e</sup> maand (71% versus 28%); postnaal roken door de moeder (52% versus 28%). Een geringe tot afwezige compliantie werd gevonden voor de geadviseerde saneringsmaatregelen (wijze van schoonmaken huis, zorg dragen voor gladde vloeren, ventilatie/luchten, de aanschaf van een nieuwe baby matras en het wegdoen van de kat of de hond), voor het geven van uitsluitend borstvoeding gedurende de eerste 6 maanden en, voor het afzien van prenataal roken door de moeder en van roken door de partner.

De gemiddelde hoeveelheid huisstofmijtallergeen, aangetroffen bij de basismeting, op de matrassen en in de woonkamer was relatief gering. Desondanks leidde het gebruik van anti-mijthoezen voor het matras van de ouders en de baby in de interventie groep niet alleen tot een sterke afname van huisstofmijtallergenen maar ook van de allergenen van kat en hond. In de controlegroep werden geen significante veranderingen gevonden.

Ondanks het feit dat de interventiegroep niet vaker de geïnstrueerde saneringsadviezen voor de woonkamer uitvoerde dan de controlegroep, nam toch de hoeveelheid huisstofmijtallergeen in de woonkamers van de interventiegroep significant af. Een verklaring

kan zijn dat de interventiegroep weliswaar niet haar saneringsgedrag heeft veranderd in kwantitatieve zin maar wel in kwalitatieve zin, m.a.w. niet vaker maar wel beter poetsen.

In hoofdstuk 5 wordt de hoofdstudie van het proefschrift beschreven en worden de klinische effecten van de PREVASK interventie gerapporteerd. Frequenties van astmatische en atopische morbiditeit in de de interventiegroep (222 kinderen) en de controle groep (221 kinderen) werden vergeleken. Aanvullend werden dezelfde analyses gedaan maar nu apart voor jongens en meisjes. Telden we het vóórkomen van astmatische symptomen over de gehele eerste twee levensjaren dan vonden we geen verschillen tussen de interventie- en controlegroep. Aan het einde van het tweede levensjaar kwamen astmatische symptomen echter significant minder frequent voor bij kinderen in de interventiegroep dan in de controlegroep. Voor wheezen was de odds ratio (met tussen aanhalingstekens het 95% betrouwbaarheidsinterval) 0.73 (0.56-0.95), voor kortademigheid 0.76 (0.61-0.96) en voor nachtelijk hoesten 0.72 (0.55-0.95). Herhaalden we deze analyse voor jongens en meisjes apart, dan bleek dat de meisjes in de interventiegroep wél significant minder vaak deze astmatische symptomen hadden maar de jongens niet. Ook bij de analyse van astmatisch klachten aan het einde van het tweede jaar stelden we vast dat alleen de meisjes, niet de jongens, minder klachten hadden (15-20%).

Voor de diagnose astma, in de eerste 2 levensjaren gesteld door de huisarts, vonden we geen verschil tussen de interventie- en controlegroep. Maar ook hier waren het alleen de meisjes in de interventiegroep die significant minder vaak astma hadden dan meisjes in de controlegroep, terwijl er bij de jongens geen significant verschil was tussen de groepen.

Het totaal IgE gehalte en het percentage kinderen met specifiek IgE verschilde niet tussen de groepen. Hier was eveneens een (weliswaar niet significante) trend zichtbaar waarbij bij meisjes wel een positief effect was waar te nemen maar bij jongens niet. De groepen waren echter te klein om hieruit harde conclusies te mogen trekken. Desalniettemin lijkt er gezien de consistentie van de gevonden man-vrouw verschillen sprake te zijn van een sekse-specifiek effect van de interventie op astmatisch klachten. Onze hypothese is dat het vrouwelijk immuunapparaat kennelijk anders reageert op het verminderen van allergische en niet allergische prikkels dan het manlijk immuunapparaat, een hypothese die nader onderzoek verdient.

We analyseerden aanvullend in de totale groep (dus in de interventie- en controlegroep samen) het risico op astmatische symptomen door blootstelling aan allergenen van de huisstofmijt, van kat en hond, aan voedselallergenen of aan tabaksrook. Daaruit bleek dat het geven van borstvoeding, het niet roken door de moeder en het blootgesteld zijn aan een relatief lage hoeveelheid (onder de mediaan) huisstofmijtallergeen elk significant, en onafhankelijk van elkaar, het risico op astmatische symptomen verminderden: de respectievelijke odds ratio's waren 0.42 (0.18-0.97), 0.38 (0.14-1.0) en 0.30 (0.12-0.71). Dit ondersteunt de gedachte dat het ontstaan van astma door meerdere omgevingsfactoren tegelijk wordt bepaald en is een pleidooi voor de gecombineerde aanpak van deze factoren, zoals gedaan in het PREVASK onderzoek.

We concludeerden dat het PREVASK programma, dat met redelijk succes de blootstelling aan huisstofmijt, kat, hond en voedselallergenen verminderde, leidde tot minder astmatische symptomen aan het einde van het tweede levensjaar. We vonden tevens aanwijzingen voor een sekse-specifieke effect van de interventie. In de eerste 2 levensjaren en aan het einde van het tweede jaar waren het hoofdzakelijk de meisjes die minder klachten hadden. Deze bevindingen zijn nog niet bruikbaar in de dagelijkse praktijk. In hoeverre het PREVASK programma werkelijk astma kan voorkómen en *wat* de betekenis is van het hier gevonden gevonden sekse-specifiek interventie-effect, kan immers pas definitief worden vastgesteld als de kinderen zes jaar zijn. Dan kan de aanwezigheid van astma betrouwbaar en objectief worden gemeten.

De studie in hoofdstuk 6 is een bijdrage in de lopende discussie over de timing van de interventie. Het is bekend dat het immuunapparaat van de foetus is in staat te reageren op allergene stoffen die hem/haar bereiken via de moeder. Een verhoogde hoeveelheid antistoffen (totaal IgE) in het bloed bij de geboorte zou een eerste teken kunnen zijn van een allergische ontwikkeling, hetgeen op zijn beurt weer zou kunnen leiden tot ontwikkeling van astma. We stelden ons daarom de vraag in hoeverre het van belang is de blootstelling van de moeder aan allergenen van de huisstofmijt, kat en hond te verminderen *vroeg in de zwangerschap* of dat volstaan kan worden met vermindering van de blootstelling *vanaf de geboorte*. Indirect zouden we daarvoor aanwijzingen kunnen vinden indien het totaal serum IgE bij de geboorte, afhankelijk zou blijken te zijn van de mate van expositie aan

allergenen van de mijt, kat en hond in de zwangerschap. Dit onderzochten we bij 221 pasgeborenen met een vader, moeder of broertje of zusje met astma. In de huizen van deze families werden de concentraties (ng/g dust) van allergenen van de huisstofmijt, kat en hond gemeten in de 4-6<sup>e</sup> maand van de zwangerschap in stofmonsters afkomstig van de matras van de moeder en van de woonkamer. Op dag 3-5 na de geboorte maten we het totaal IgE gemeten in bloed verkregen via de hielprik. Bij de analyse werd rekening gehouden met factoren die eveneens het totaal IgE zouden kunnen beïnvloeden, zoals de aard van de genetische predispositie (het vóórkomen van huisstofmijtallergie bij vader of moeder), de aanwezigheid van andere exposities zoals prenataal passief roken, de wijze van voeding (borst, fles) in de dagen voordat het bloed werd afgenomen, en andere kenmerken zoals het geslacht van de baby, de leeftijd van de moeder en de duur van de zwangerschap.

Bij 24% van de baby's werd een verhoogd totaal IgE aangetroffen (gebruikt afkappunt voor verhoogd versus normaal IgE was 0.5 IU/ml). Bij kinderen met een verhoogd IgE werd significant vaker een grotere hoeveelheid huisstofmijtallergeen aangetroffen dan bij kinderen met een niet verhoogd IgE. De hoeveelheid allergenen van de kat en de hond verschilde echter niet tussen beide groepen. De kans op verhoogd totaal IgE nam evenredig toe bij een toename van huisstofmijtallergeenconcentraties. De relatie was onafhankelijk van de andere (bovengenoemde) IgE beïnvloedende factoren.

De conclusie was dat het totaal serum IgE van baby's met een hoog risico op astma wordt beïnvloed door de mate van prenatale blootstelling aan allergenen van de huisstofmijt maar niet van de kat en hond. Dit zou erop kunnen wijzen dat het immuunsysteem van het familiair belaste, ongeboren kind abnormaal reageert op allergische prikkels. Wij pleiten er dan ook voor studies op te zetten die het klinisch effect van huisstofmijtreducerende maatregelen, gestart in de vroege zwangerschap (vóór de 20<sup>e</sup> week) vergelijken met het klinisch effect van dezelfde maatregelen, gestart vanaf de geboorte.

De studies m.b.t secundaire preventie worden besproken in hoofdstuk 7. Het vroegtijdig en correct diagnosticeren van astma bij kinderen die wheezen (piepen, zagen, volzitten) is essentieel voor een vroege behandeling. Bovendien wordt daarmee voorkómen dat astma wordt over- en onderbehandeld. Onderzocht werd in hoeverre het combineren van de klinische gegevens die de huisarts al tot zijn beschikking heeft kan helpen bij het correct en

vroeg diagnosticeren van astma. Voor dat doel werd een geboortecohortstudie uitgevoerd, waarbij we de prospectief geregistreerde huisartsgegevens van de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) van de vakgroep huisartsgeneeskunde van de Radboud Universiteit Nijmegen gebruikten. We gingen na wat het risico op astma na het 12<sup>e</sup> levensjaar was bij kinderen die nooit, een keer of twee of meer keer hadden geweezd in de eerste zes levensjaren. We maakten daarbij onderscheid tussen kinderen die dat "vroeg" (van 0-3 jaar), en "laat" deden (4-6 jaar). We onderzochten tevens in hoeverre dit risico veranderde als de kinderen in de eerste levensjaren al dan niet eczeem of hooikoorts hadden, en/of al dan niet andere aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen en/of al dan niet familiair belast waren. Van de 2475 kinderen hebben we 1586 (64%) vanaf de geboorte minimaal 12 jaar gevolgd. De gemiddelde follow-up tijd was 20 jaar (SD 4.8).

Na het 12<sup>e</sup> jaar hadden 6.4% van de kinderen astma. In de eerste zes levensjaren maakte 16% van alle kinderen 1 episode en 12% minsten 2 episodes van 0-3 jaar. Van 4-6 jaar had 5% één episode van wheezen en 2% twee of meer.

Bij één episode van wheezen 0-3 jaar was het risico op astma na het 12<sup>e</sup> jaar 3.3 (1.9-5.6) (getallen zijn odds ratio's met 95% betrouwbaarheidsinterval tussen aanhalingstekens). Bij twee of meer episodes van 0-3 jaar 4.7 (2.8-8.2). Bij twee of meer episodes van wheezen van 4-6 jaar nam het het risico op astma na het 12<sup>e</sup> jaar sterk toe: 15.4 (7.1-33.7). Het familiair voorkomen van astma was een onafhankelijke risicofactor: 2.0 (1.1-3.6). Dat gold ook voor atopische dermatitis, 1.7 (1.1-2.7) en voor sinusitis, 2.9 (1.3-6.4). Kinderen, met één of meer broertjes of zusjes en kinderen uit een gezin met een lage sociale status hadden daarentegen een verminderd risico op astma, respectievelijk 0.38 (0.19-0.74) en 0.61 (0.39-0.94). Bij kinderen met 2 of meer episodes van vroeg wheezen had 12% (7-19) asthma na hun 12<sup>e</sup>. Hadden ze tevens atopische dermatitis en sinusitis in de eerste drie levensjaren alsmede een familiale belasting, dan was astma na het 12<sup>e</sup> jaar aanwezig in bijna 50% (20-78). Er waren aanwijzingen voor onder- en overdiagnose van astma in de eerste 6 levensjaren. We concludeerden dat de diagnose astma bij kinderen die (vroeg) wheezen eerder en accurater gesteld zou kunnen worden indien de huisarts de frequentie en de leeftijd van het optreden van het wheezen laat meewegen en combineert met het aanwezig zijn van een familiale belasting en/of van atopische en andere opgetreden aandoeningen van de luchtwegen.

Op basis van deze gegevens zou in de toekomst een beslissingsprocedure ontwikkeld kunnen worden als de hier gepresenteerde gegevens bevestigd worden door studies in andere, voldoende grote populaties in de eerste lijn.

Hoofdstuk 8 bevat de algemene discussie. Daarin werden de belangrijkste bevindingen van de 4 PREVASK studies, gepresenteerd in de hoofdstukken 3-6 integraal becommentarieerd. Tevens deden we aanbevelingen voor verder onderzoek met betrekking tot primaire en secundaire preventie.

Wij vonden steun voor het uitvoeren van een gecombineerde interventiestrategie zoals uitgevoerd in de PREVASK studie. Het niet krijgen van moedermelk, het blootgesteld zijn aan (relatief) hoge concentraties van huisstofmijtallergenen en aan tabaksrook door de moeder, blijken onafhankelijk van elkaar een risico te zijn voor het krijgen van astmatische klachten. Blootstelling aan allergenen van de kat en hond deed het risico niet toenemen. Wij vonden echter wel dat blootstelling aan een hogere dosis allergenen van huisdieren het negatieve effect dat andere exposities hebben op astmatische symptomen versterken.

In deze algemene discussie bespraken ook enkele methodologische karakteristieken van de PREVASK studie. Aangezien het PREVASK programma niet geblindeerd kon worden uitgevoerd, gebruikten we een geclusterde randomised informed consent procedure. Het voordeel van het randomised consent design is dat de controlegroep niet geïnformeerd werd over de preventieve maatregelen geadviseerd aan de interventiegroep. Daardoor konden ongewenste en spontane veranderingen in preventieve leefstijl voorkomen worden. Wij vonden geen aanwijzingen voor contaminatie, zij het dat wij in de controlegroep wel een significante afname vonden van de hoeveelheid allergeen afkomstig van de kat.

We bediscussieerden het belang van de PREVASK studie. Het is de eerste studie die de effecten van een gecombineerd primair preventieprogramma rapporteert in een setting die de alledaagse werkelijkheid in de eerste lijn nabootst. Het voordeel van de wijze waarop de PREVASK studie is opgezet is dat bij toekomstige implementatie het PREVASK programma in de eerste lijn aangeboden zal worden aan dezelfde populatie en dat het selecteren van



ongeborene met een hoog risico op dezelfde gemakkelijke en economische wijze uitgevoerd kan worden door de huisarts als is gedaan in de PREVASK studie.

Enkele belangrijke bevindingen van de PREVASK studie staan hieronder samengevat.

- De adviezen van het PREVASK programma verminderen de expositie aan de allergenen van de huisstofmijt, kat, en hond. De meeste reductie wordt bereikt door het gebruiken van huisstofmijtwerende matrashoezen;
- De expositie aan koemelk allergenen kan verminderd worden door als bijvoeding of vervanging voor borstvoeding een hypoallergene voeding aan te bevelen. Ouders zijn echter *niet compliant met het advies alleen maar borstvoeding te geven gedurende de eerste zes maanden na de geboorte.*
- Ondanks de voedings adviezen krijgt toch nog 50% van de kinderen gedurende een korte of lange periode een (gehumaniseerde) koemelkvoeding.
- Het risico op astmatische klachten wordt vergroot door de expositie aan huisstofmijt, aan voedingsallergenen en aan tabaksrook.
- Blootstelling aan het katteallergeen versterkt het effect dat de bovengenoemde prikkels hebben op astmatische klachten. Dit pleit voor de gecombineerde aanpak van de exposities zoals gedaan in de PREVASK studie.
- Het PREVASK programma resulteert aan het einde van het tweede jaar in een bescheiden (circa 8-10%) maar significante vermindering van astmatische klachten (piepen, kortademigheid en nachtelijk hoesten).
- Er lijkt een sekse-specifiek effect van de interventie te zijn aangezien meisjes minder astmatische klachten hebben (15-20%), maar jongens niet.
- Baby's die vóór de geboorte zijn blootgesteld (via de moeder) aan grotere hoeveelheden dosis huisstofmijtallergenen vormden meer afweerstoffen dan baby's met een lagere blootstelling. Dit zou kunnen betekenen dat voor het voorkomen van atopie een anti-mijt interventie nodig is die vroeg in de zwangerschap start in plaats van vanaf de geboorte, zoals is gedaan bij de PREVASK interventie.